

# フィリピンにおけるウイルス性下気道呼吸器感染症 の出生コホート研究

|        |   |
|--------|---|
| 著者     | 大谷 可菜子  |
| 号      | 89  |
| 学位授与機関 | Tohoku University   |
| 学位授与番号 | 医博第3962号  |
| URL    | <a href="http://hdl.handle.net/10097/00129373">http://hdl.handle.net/10097/00129373</a> |

|         |                                  |         |          |
|---------|----------------------------------|---------|----------|
| 氏名      | おおたに かなこ<br>大谷 可菜子               |         |          |
| 学位の種類   | 博士(医学)                           |         |          |
| 学位授与年月日 | 2020年3月25日                       |         |          |
| 学位授与の条件 | 学位規則第4条第1項                       |         |          |
| 研究科専攻   | 東北大学大学院医学系研究科(博士課程) 医科学専攻        |         |          |
| 学位論文題目  | フィリピンにおけるウイルス性下気道呼吸器感染症の出生コホート研究 |         |          |
| 論文審査委員  | 主査 教授 押谷 仁                       | 教授 呉 繁夫 | 教授 栗山 進一 |

## 論文内容要旨

＜背景＞ 下気道感染症 (Lower respiratory tract infection, LRTI) は、世界の5歳未満児の死亡・入院の最も大きな原因である。しかしながら、LRTIを引き起こすウイルスや、年齢別の発症率、重症化との関連性について解明されていない部分は多く、特に、LRTIによる影響を最も強く受けている低・中所得国での疫学研究は限られている。また、生後早期ではLRTIが重症化するリスクが高いと考えられており、その後の成長や健康にも影響を及ぼしている可能性もある。現在、RSウイルスに対するワクチンの臨床試験が進められているが、呼吸器疾患起因ウイルスに対するワクチンで実用化されているものは生後6カ月以降を対象としたインフルエンザワクチンのみである。本研究では、2歳未満でのLRTI発症率や関連するウイルス、危険因子、乳幼児期でのLRTI発症による健康への長期的影響の有無を明らかにすることを目的とした。

＜方法＞ フィリピン共和国ビララン島において、2014年3月から2016年6月に、5歳未満児を対象とした小児呼吸器感染症のコホート研究を行った。その参加児のうち、生後28日以内に研究に参加した小児のみを出生コホートとして、解析の対象とした。呼吸器症状で医療機関を受診した際に、世界保健機関の専門家会議で提唱された経皮血中酸素飽和度を反映した指標を用いてLRTIの診断と重症度判定を行い、鼻咽頭ぬぐい液検体を採取し7種類の呼吸器ウイルスを検出した。2019年には、身体測定と喘息に関する追加調査を行なった。年齢層、重症度、ウイルス別でのLRTI発症率とLRTI累積発症割合、危険因子、生後6カ月または12カ月未満でのLRTI発症とその後のLRTI発症率、3-4歳時点での喘息疑い診断の有無、低体重・低身長との関連について解析を行った。

＜結果＞ 419人から350症例のLRTIが観察された。LRTI発症率は、0-5カ月齢、6-11カ月齢、12-23カ月齢でそれぞれ70.8、70.7、80.8/100 child-yearsであった。生後12カ月までに45%の小児が少なくとも1回のLRTIを発症すると推定された。ライノウイルスに関連するLRTIの発症率はすべての年齢層において最も高かった(14.4-22.3/100 child-years)。RSウイルスは特に重症例で多く検出された(22.1%)。インフルエンザウイルスに関連するLRTI発症は0-5カ月齢での検出は少なかった(3.4/100 child-years)。LRTI発症に関与する危険因子は、発症の年齢層によって異なっていた。生後6カ月未満でLRTIを発症した小児は、LRTIを発症しなかった小児に比べ、6月から23カ月でのLRTI発症率が高くなり、3-4歳時点では低体重・低身長である割合が高かった。

＜結論＞ 年齢層別のLRTI発症率や重症割合はウイルスごとに異なっており、1歳以降も高いLRTI発症率が観察された。ワクチンも含めたLRTIの対策では、これらの特徴を考慮する必要がある。また、乳幼児期でのLRTI発症による長期的な健康への影響も示唆された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 フィリピンにおけるウイルス性下気道呼吸器感染症の出生コホート研究

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 微生物学分野

学籍番号 B2MD5017 氏名 大谷 可菜子

本研究は、フィリピン・ビラン島で実施された5歳未満の呼吸器感染症を対象としたコホート研究のデータより、生後 28 日以内に取り込まれた乳児を対象とし、生後 2 年間の下気道感染症の罹患率、罹患時の呼吸器感染症の代表的な起因ウイルス(7種)の陽性率、罹患に関連する危険因子を年齢層別に詳細に解析したものである。また、下気道感染症の罹患歴とその後の喘息や栄養状態との関連について、3～4 歳時に再度対象児の訪問調査を行い、解析を加えた。下気道感染症は、5 歳未満の小児の死亡原因に占める割合が最も多い疾病と推計されており、低・中開発国では死亡率も高い。妊婦を含むインフルエンザ予防のためのワクチン接種に加え、RS ウイルスに対するワクチン開発が進められているものの、ワクチン対策に不可欠なウイルス性の細気管支炎や肺炎についての基本的な疫学データは少なく、特に低・中開発国に置いては限定的である。本研究では生後 12 カ月までに 45%の小児が少なくとも1回下気道感染症を発症すること、すべての年齢層においてライノウイルスが高頻度で検出されたこと、重症例では RS ウイルスが最も多く検出されたことが明らかになった。このことは、乳児期のライノウイルス感染症の重要性、並びに RS ウイルスに対するワクチン開発を含めた対策が、小児の重症下気道感染症を予防する上で優先されるべき課題であることを示す知見である。さらに、生後早期に下気道感染症に罹患した小児は、その後も下気道感染症に罹患しやすく、3-4 歳時点で低体重・低身長である傾向が示され、特定の集団において下気道感染症の罹患リスクと、低栄養状態となるリスクが共存していることが明らかになるなど、コホート研究に基づいたリスク解析でないと得られない新たな知見が得られており、学術的にも価値のある論文であると認められる。

よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。